

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 juillet 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/061650 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/4035, 9/20

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00196

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Date de dépôt international :
22 janvier 2003 (22.01.2003)

Publiée :

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :
0200794 23 janvier 2002 (23.01.2002) FR

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **WUTHRICH, Patrick** [CH/FR]; 15, rue Marcelin Berthelot, F-45000 Orléans (FR). **ROLLAND, Hervé** [FR/FR]; 180, rue des Alisiers, F-45160 Olivet (FR). **JULIEN, Marc** [FR/FR]; 117, route de Marmain, F-45110 Sigloy (FR).

(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; Direction Brevets, 12, place de La Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

A1

(54) Title: ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MITIGLINIDE

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE MITIGLINIDE

(57) Abstract: The invention relates to an orodispersible solid pharmaceutical composition comprising mitiglinide or one of the pharmaceutically-acceptable salts thereof which is characterised in that it contains mitiglinide or one of the pharmaceutically-acceptable salts thereof and granules consisting of co-dried lactose and starch.

WO 03/061650

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pharmaceutique solide orodispersible de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle contient du mitiglinide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et des granules consistant en lactose et amidon cosechés.

- 1 -

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE DE MITIGLINIDE

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale de mitiglinide ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sans prise simultanée d'un verre d'eau et sans problème de déglutition.

Le mitiglinide, ou acide (2*S*)-2-benzyl-4-[(3a*R*,7a*S*)-octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanoïque, est un insulinosécréteur très puissant, utile dans le traitement des diabètes non-insulinodépendants.

Le mitiglinide peut être administré par voie orale sous forme de comprimés à avaler avec un demi-verre d'eau.

Le mitiglinide se présente plus particulièrement sous forme de sel de calcium dihydraté ou bis-{(2*S*)-2-benzyl-4-[(3a*R*,7a*S*)-octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanoate} de calcium, dihydrate.

Les doses de sel de calcium dihydraté de mitiglinide utilisées pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité vont généralement de 5 mg à 40 mg par prise, trois à quatre fois par jour, sous la forme de comprimé à libération immédiate.

De nombreuses personnes ont des difficultés pour avaler les comprimés conventionnels souvent de taille non négligeable. Les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge) sont souvent à l'origine d'un mauvais respect des posologies, voire d'un arrêt du traitement.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme comprimé à avaler mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

- 2 -

La composition pharmaceutique orodispersible de mitiglinide présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle 5 se désagrège très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon® CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), 10 l'EXPLOTAB® (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL® (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans 15 le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

20 D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

25 La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible de mitiglinide contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la désagrégation rapide, présentant une neutralité gustative et de

texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation de mitiglinide simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

5 Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle contient :

- du mitiglinide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

10 De manière préférentielle, le mitiglinide se présente sous forme de sel de calcium dihydraté.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement ainsi que des arômes, des colorants et des édulcorants, classiquement utilisés.

15 Pour améliorer le masquage d'amertume du mitiglinide, celui-ci pourra éventuellement être associé à des excipients comme les cyclodextrines ou enrobé avec des excipients par l'utilisation de technologies connues de l'Homme de l'Art comme par exemple l'enrobage en lit d'air fluidisé, l'atomisation, la coacervation, le prilling, le spray congealing.

20 L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles de mitiglinide.

25 On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

- 4 -

Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

5 Les propriétés désintégrantes desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

10 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

15 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive.

20 En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que in vivo, de par le faible volume de salive, les excipients sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La

25 Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante

- 5 -

aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagrégation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

10 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- de 2,5 % à 20 % en poids de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

15 Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéaryl-fumarate de sodium ou le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %, et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

20 Comprimés orodispersibles de mitiglinide

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Mitiglinide, sel de calcium, dihydraté	10
Starlac®	88
Stéarate de magnésium	1,5
Silice colloïdale anhydre	0,5

EXAMPLE 2 :**Formulation : Comprimé terminé à 400 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Mitiglinide, sel de calcium, dihydraté	40
Starlac®	352
Stearyl-fumarate de sodium	6
Silice colloïdale anhydre	2

5 Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. La dureté des comprimés des exemples 1 et 2 est environ égale à 20 Newtons.

Afin d'évaluer le temps de désagrégation en bouche, les comprimés orodispersibles de mitiglinide décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de 10 désagrégation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

10

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible de mitiglinide ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- du mitiglinide, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

5

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 2,5 % à 20 % en poids de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

10

3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 % à 10 % en poids de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

15

5- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

6- Comprimé selon la revendication 5 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

20

7- Comprimé selon la revendication 6 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 50 Newtons.

8- Comprimé selon la revendication 7 caractérisé en ce que sa dureté est environ égale à 20 Newtons.

- 8 -

9- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles de mitiglinide se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute.

10- Composition pharmaceutique solide orodispersible de mitiglinide ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon la revendication 1, utile pour le traitement du diabète.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00196A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4035 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 765 578 A (ADIR ET COMPAGNIE) 8 January 1999 (1999-01-08) page 1, line 1 - line 7	1-10
P, A	EP 1 175 899 A (ROQUETTE FRÈRES) 30 January 2002 (2002-01-30) cited in the application the whole document	1-10
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 December 1996 (1996-12-04) page 10, line 15 - line 31 page 11; example 4	1-10
A	EP 0 192 080 A (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO. KG) 27 August 1986 (1986-08-27) the whole document	1-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
4 June 2003	16/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/00196

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2765578	A 08-01-1999		FR 2765578 A1 AT 224368 T AU 734398 B2 AU 8445098 A BR 9810657 A CN 1261879 T DE 69808092 D1 DE 69808092 T2 EA 2151 B1 EP 0994854 A1 ES 2184304 T3 WO 9901430 A1 HU 0002778 A2 JP 2002507222 T NO 996577 A NZ 501835 A PL 337728 A1 PT 994854 T US 6133454 A ZA 9805882 A	08-01-1999 15-10-2002 14-06-2001 25-01-1999 03-10-2000 02-08-2000 24-10-2002 30-04-2003 24-12-2001 26-04-2000 01-04-2003 14-01-1999 29-01-2001 05-03-2002 02-03-2000 24-11-2000 28-08-2000 31-12-2002 17-10-2000 26-01-1999
EP 1175899	A 30-01-2002		EP 1175899 A1 AU 7990901 A BR 0107036 A CA 2353363 A1 CN 1386064 T CZ 20020978 A3 WO 0209673 A1 HU 0203064 A2 JP 2002142690 A NO 20021424 A SK 3702002 A3 US 2002035248 A1	30-01-2002 13-02-2002 04-06-2002 27-01-2002 18-12-2002 12-06-2002 07-02-2002 28-03-2003 21-05-2002 21-03-2002 06-08-2002 21-03-2002
EP 745382	A 04-12-1996		AU 699715 B2 AU 1467195 A EP 0745382 A1 FI 963022 A JP 3122141 B2 NO 963180 A NZ 278678 A RU 2147227 C1 CA 2179382 A1 CN 1139878 A HU 74908 A2 WO 9520380 A1 PL 315552 A1 TW 391880 B US 5576014 A ZA 9500702 A	10-12-1998 15-08-1995 04-12-1996 31-07-1996 09-01-2001 30-09-1996 25-03-1998 10-04-2000 03-08-1995 08-01-1997 28-03-1997 03-08-1995 12-11-1996 01-06-2000 19-11-1996 12-12-1995
EP 192080	A 27-08-1986		DE 3506276 C1 EP 0192080 A2 JP 1932547 C JP 6055670 B JP 61194016 A US 4693750 A	24-04-1986 27-08-1986 26-05-1995 27-07-1994 28-08-1986 15-09-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 03/00196A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/4035 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 765 578 A (ADIR ET COMPAGNIE) 8 janvier 1999 (1999-01-08) page 1, ligne 1 - ligne 7	1-10
P, A	EP 1 175 899 A (ROQUETTE FRÈRES) 30 janvier 2002 (2002-01-30) cité dans la demande 1e document en entier	1-10
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 10, ligne 15 - ligne 31 page 11; exemple 4	1-10
A	EP 0 192 080 A (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO. KG) 27 août 1986 (1986-08-27) 1e document en entier	1-10



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juin 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/06/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00196

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2765578	A	08-01-1999	FR 2765578 A1 AT 224368 T AU 734398 B2 AU 8445098 A BR 9810657 A CN 1261879 T DE 69808092 D1 DE 69808092 T2 EA 2151 B1 EP 0994854 A1 ES 2184304 T3 WO 9901430 A1 HU 0002778 A2 JP 2002507222 T NO 996577 A NZ 501835 A PL 337728 A1 PT 994854 T US 6133454 A ZA 9805882 A	08-01-1999 15-10-2002 14-06-2001 25-01-1999 03-10-2000 02-08-2000 24-10-2002 30-04-2003 24-12-2001 26-04-2000 01-04-2003 14-01-1999 29-01-2001 05-03-2002 02-03-2000 24-11-2000 28-08-2000 31-12-2002 17-10-2000 26-01-1999
EP 1175899	A	30-01-2002	EP 1175899 A1 AU 7990901 A BR 0107036 A CA 2353363 A1 CN 1386064 T CZ 20020978 A3 WO 0209673 A1 HU 0203064 A2 JP 2002142690 A NO 20021424 A SK 3702002 A3 US 2002035248 A1	30-01-2002 13-02-2002 04-06-2002 27-01-2002 18-12-2002 12-06-2002 07-02-2002 28-03-2003 21-05-2002 21-03-2002 06-08-2002 21-03-2002
EP 745382	A	04-12-1996	AU 699715 B2 AU 1467195 A EP 0745382 A1 FI 963022 A JP 3122141 B2 NO 963180 A NZ 278678 A RU 2147227 C1 CA 2179382 A1 CN 1139878 A HU 74908 A2 WO 9520380 A1 PL 315552 A1 TW 391880 B US 5576014 A ZA 9500702 A	10-12-1998 15-08-1995 04-12-1996 31-07-1996 09-01-2001 30-09-1996 25-03-1998 10-04-2000 03-08-1995 08-01-1997 28-03-1997 03-08-1995 12-11-1996 01-06-2000 19-11-1996 12-12-1995
EP 192080	A	27-08-1986	DE 3506276 C1 EP 0192080 A2 JP 1932547 C JP 6055670 B JP 61194016 A US 4693750 A	24-04-1986 27-08-1986 26-05-1995 27-07-1994 28-08-1986 15-09-1987